

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
30. Januar 2003 (30.01.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/007988 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 39/395 //
C07K 16/28

(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH;
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/06696

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
18. Juni 2002 (18.06.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 33 394.3 13. Juli 2001 (13.07.2001) DE

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): MAHLER, Hanns-Christian [DE/DE]; Buschungstrasse 54a, 65205 Wiesbaden (DE). MÜLLER, Robert [DE/DE]; Rhönring 131, 64289 Darmstadt (DE). MARTINI-MARR, Ulrike [DE/DE]; Im Schöffenstein 8, 64319 Pfungstadt (DE). HAAS, Udo [DE/DE]; Trinkbornstrasse 30, 64291 Darmstadt (DE). BACHMANN, Christiane [DE/DE]; Am Mattes 33, 67737 Goldbach (DE).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

WO 03/007988 A1

(54) Title: LIQUID FORMULATION COMPRISING CETUXIMAB AND A FATTY ACID ESTER OF POLYOXYETHYLENE SORBITAN

(54) Bezeichnung: FLÜSSIGE FORMULIERUNG ENTHALTEND CETUXIMAB UND EINEN POLYOXYETHYLENSORBITANFETTSÄUREESTER

(57) Abstract: The invention relates to a stable liquid pharmaceutical formulation comprising Cetuximab[®] and a chimeric monoclonal antibody against the endothelial growth factor receptor (EGF receptor). The formulation has an improved shelf-life and can be used parenterally for treatment of tumours.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine stabile flüssige pharmazeutische Formulierung enthaltend Cetuximab[®], einen chimären monoklonalen Antikörper gegen den Rezeptor des endothelialen Wachstumsfaktors (EGF-Rezeptor). Die Formulierung weist eine erhöhte Lagerstabilität auf und kann parenteral zur Behandlung von Tumoren verwendet werden.

FLÜSSIGE FORMULIERUNG ENTHALTEND CETUXIMAB UND EINEN POLYOXYETHYLENSORBITAN-FETTSÄUREESTER

Die vorliegende Erfindung betrifft eine stabile flüssige pharmazeutische Formulierung enthaltend den chimären monoklonalen Antikörper C225 (Cetuximab[®]) gegen den Rezeptor des epidermalen Wachstumsfaktors (EGF-Rezeptor).

In verschiedenen in vitro und in vivo Studien konnte gezeigt werden, dass Blockade des EGF-Rezeptors durch Antikörper auf unterschiedlichen Ebenen gegen Tumore wirken, beispielsweise durch Hemmung der Krebszellproliferation, Verringerung der tumorvermittelten Angiogenese, Induktion der Krebszellapoptose und Verstärkung der toxischen Wirkungen der Strahlentherapie und der herkömmlichen Chemotherapie. Cetuximab[®] ist vielversprechender Antikörper, der an den EGF-Rezeptor bindet. Cetuximab[®] bzw. C225 wird aus der DNA unterschiedlicher Spezies rekombiniert und wurde erstmals beschrieben von Naramura et al. (Cancer Immunol. Immunotherapy 37, 343-349, 1993). Im Hinblick auf die Herstellung von Cetuximab[®] wird auf die genannte wissenschaftliche Literatur verwiesen.

Wie andere Antikörper wird Cetuximab[®] zur therapeutischen Anwendung parenteral als Lösung appliziert. Ein besonderes Problem von Lösungen mit Antikörpern ist deren Neigung zur Aggregation und zur Bildung von Proteinmultimeren. Im Falle reduzierbarer Multimere kann dies auf nicht beabsichtigte intermolekulare Disulfidbrückenbildung durch eine Interaktion zwischen sich annähernden Molekülteilen zurückgeführt werden. Auch kommen hydrophobe Wechselwirkungen und die damit verbundene Bildung nichtreduzierbarer Multimere in Betracht. Weiterhin kommt es zu Deamidierungsreaktionen, die nachfolgend zu Proteinabbaureaktionen führen.

Infolge der genannten Aggregationsneigung kommt es bei Lagerung von Antikörperlösungen zu Produktausfällungen, so dass eine reproduzierbare Entnahme aus dem die Lösung enthaltenden Behältnis in Frage gestellt ist. Hinzu kommt, dass es bei parenteraler Applikation partikelhaltiger Lösung zu Embolien kommen kann. Das hat zur Folge, dass eine reproduzierbare Verabreichung der jeweils erforderlichen Dosis an den Patienten nicht gewährleistet ist und die Applikation nicht mit der erforderlichen Sicherheit erfolgen kann. Durch Filtration vor Injektion können die Aggregate zwar zurückgehalten werden. Dieses Verfahren beinhaltet aber einen zusätzlichen Schritt und ist daher aufwendig und für die klinische Praxis wenig geeignet. Auch verbleibt das Problem der Dosisreproduzierbarkeit ungelöst, da jeweils ein unbekannter Anteil an Antikörpern aus der Lösung abgetrennt wird und Partikelbildung nach Filtration weiterhin ein Sicherheitsrisiko darstellt.

Ein gebräuchliches Verfahren zur Stabilisierung von monoklonalen Antikörpern ist die Gefriertrocknung von Lösungen, die Antikörper sowie Hilfsstoffe enthalten. Lyophilisation ist jedoch sehr zeit- und energieaufwendig und damit teuer. Auch muss das Lyophilisat vor Verabreichung erst rekonstituiert werden.

EP 0 073 371 beschreibt intravenös verabreichbare Zusammensetzungen mit Immunglobulinen die zur Stabilisierung einen pH-Wert von 3,5 bis 5,0 aufweisen. Derart niedrige pH-Werte führen aber zu unerwünschten Unverträglichkeitsreaktionen an der Injektionsstelle.

US 6,171,586 B1 offenbart die Verwendung von einem Acetatpuffer pH 4,48 bis 5,5, einem Surfactant und einem Polyol in einer flüssigen Formulierung von Antikörpern, wobei NaCl zur Isotonisierung ausgeschlossen ist. Aufgrund des niedrigen pH-Wertes sowie der fehlenden Isotonisierung kann es ebenfalls zu Unverträglichkeitsreaktionen an der Injektionsstelle kommen.

Als Beispiele weiterer Formulierungen mit speziellen Antikörpern seien an dieser Stelle EP 0 280 358, EP 0 170 983 und US 5,945,098 genannt.

5 Hiervon beschreibt EP 0 280 358 den Zusatz von Dextran zu einer Antikörperlösung zur Stabilisierung gegen bestimmte Hormone, wobei eine Stabilität über neun Monate erreicht wurde.

10 EP 0 170 983 beschreibt die Stabilisierung eines thermolabilen monoklonalen Antikörpers durch Erhitzen zusammen mit hydrolysiertem Ovalbumin, wodurch der Antikörper nach 7 Tagen Lagerung bei 45°C noch stabil war. Der Zusatz von Proteinen anderer Species zu verabreichbaren Formulierungen, die zur parenteralen Verabreichung vorgesehen sind, sind aufgrund der hiermit verbundenen Problematik, insbesondere deren
15 möglichen Antigenität, aber unerwünscht.

US 5,945,098 offenbart die Verwendung von Glycin, Polysorbat 80 und Polyethylenglycol zur Stabilisierung einer flüssigen Formulierung von Immunglobulin G.

20 Es war Aufgabe der Erfindung speziell für Cetuximab® eine zur parenteralen Verabreichung geeignete flüssige Formulierung zu finden, die gut verträglich ist und bei Lagerung bei Raumtemperatur über mindestens ein Jahr stabil ist. Die Formulierung sollte einfach aufgebaut sein und keine
25 aus toxikologischer Sicht bedenklichen Hilfsstoffe enthalten.

Überraschenderweise konnte eine diesen Anforderungen entsprechende Formulierung mit einer Lösung gefunden werden, die neben Cetuximab® einen Phosphatpuffer im Bereich von circa pH 6 bis circa pH 8 sowie ein
30 Polyoxyethylensorbitan-Fettsäureester enthält. Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher eine stabile flüssige pharmazeutische Zusammensetzung, die einen Phosphatpuffer im Bereich von pH 6 bis pH

8 sowie einen Polyoxyethylensorbitan-Fettsäureester enthält. Bevorzugt liegt der pH-Wert im Bereich von 6,5 bis 7,5, besonders bevorzugt ist ein pH-Wert von circa 7,2.

5 Als Phosphatpuffer einsetzbar sind Lösungen der Mono- und/oder Di-Natrium- und Kaliumsalze der Phosphorsäure, wie Dinatriumhydrogenphosphat oder Kaliumdihydrogenphosphat, sowie Mischungen der Natrium- und Kaliumsalze, wie beispielsweise Mischungen aus Dinatriumhydrogenphosphat und Kaliumdihydrogenphosphat. Der
10 Phosphatpuffer kann in der erfindungsgemäßen Formulierung in einem Konzentrationsbereich von 2 mM bis 100 mM enthalten sein. Bevorzugt ist ein Konzentrationsbereich von 5 mM bis 20 mM, besonders bevorzugt sind circa 10 mM.

15 Cetuximab[®] kann in der erfindungsgemäßen Formulierung in einer Konzentration von 0,1 mg/ml bis 25 mg/ml enthalten sein. Bevorzugt sind 2 mg/ml bis 10 mg/ml, besonders bevorzugt circa 5 mg/ml enthalten.

Als Polyethylen-Sorbitan-Fettsäureester sind auch unter dem
20 Warenzeichen Tween bekannt. In der erfindungsgemäßen Formulierung verwendbar sind insbesondere Polyoxyethylen(20)-sorbitanmonolaurat, Polyoxyethylen(20)-sorbitanmonopalmitat und Polyoxyethylen(20)-sorbitanmonostearat. Bevorzugt sind Polyoxyethylen(20)-sorbitanmonolaurat und Polyoxyethylen(20)-sorbitanmonooleat, hiervon
25 besonders bevorzugt ist Polyoxyethylen(20)-sorbitanmonooleat. Die Polyethylen-Sorbitan-Fettsäureester können in der Formulierung in einer Konzentration von 0,001 % bis 1,0 % enthalten sein. Bevorzugt sind 0,005 % bis 0,1 %, besonders bevorzugt circa 0,01 % enthalten.

30 Vorteilhaft enthält die erfindungsgemäße Formulierung zusätzlich ein Isotonisierungsmittel, bevorzugt ein physiologisch verträgliches Salz, wie beispielsweise Natriumchlorid oder Kaliumchlorid, oder ein physiologisch

verträgliches Polyol, wie beispielsweise Glucose oder Glycerin, in einer zur Isotonisierung erforderlichen Konzentration. Gegenstand der Erfindung ist daher eine flüssige Formulierung enthaltend Cetuximab[®], einen Phosphatpuffer im Bereich von circa pH 6 bis circa pH 8, einen Polyoxyethylensorbitan-Fettsäureester sowie ein Isotonisierungsmittel in einer zur Isotonisierung erforderlichen Konzentration. Bevorzugt enthält die Formulierung Natriumchlorid als Isotonisierungsmittel.

Nach einer besonders vorteilhaften Ausführungsform der Erfindung enthält die flüssige Formulierung circa 5mg/ml Cetuximab[®], circa 10 mM Phosphatpuffer mit einem pH-Wert von circa 7,2, circa 145 mM Natriumchlorid sowie circa 0,01 % Polyoxyethylen(20)-sorbitanmonooleat.

Die erfindungsgemäße Formulierung kann hergestellt werden, indem einer Cetuximab[®] enthaltenden Lösung die genannten Inhaltsstoffe zugefügt werden. Zweckmäßigerweise wird hierzu einer Lösung mit einer definierten Konzentration an Cetuximab[®], wie sie bei dessen Herstellung gewonnen wird, mit definierten Volumina an Stammlösungen, die die genannten weiteren Inhaltsstoffe in definierter Konzentration enthalten, versetzt und und gegebenenfalls mit Wasser auf die vorberechnete Konzentration verdünnt. Alternativ können die Inhaltsstoffe der Cetuximab[®] enthaltenden Ausgangslösung auch als Feststoffe zugesetzt werden. Liegt Cetuximab[®] als Feststoff, beispielsweise als Lyophilisat, vor, kann die erfindungsgemäße Formulierung hergestellt werden, indem Cetuximab[®] zunächst in Wasser oder einer einen oder mehrere der weiteren Inhaltsstoffe enthaltenden wässrigen Lösung gelöst und anschließend mit den jeweils erforderlichen Mengen an die weiteren Inhaltsstoffe enthaltenden Stammlösungen, mit den weiteren Inhaltsstoffen in fester Form und/oder Wasser versetzt werden. Zweckmäßigerweise kann Cetuximab[®] auch direkt in einer alle weiteren Inhaltsstoffe enthaltenden Lösung gelöst werden.

Vorteilhaft kann einer oder mehrere der in der erfindungsgemäßen Formulierung enthaltenen Inhaltsstoffe bereits während oder zum Schluss des Herstellungsverfahrens von Cetuximab[®] zugegeben werden. Bevorzugt kann dies dadurch erfolgen, indem Cetuximab[®] im letzten Schritt der nach seiner Herstellung erfolgenden Aufreinigung direkt in einer einen, mehrere oder alle weiteren Inhaltsstoffe enthaltenden wässrigen Lösung gelöst wird. Dann müssen zur Herstellung der Formulierung die jeweiligen weiteren Inhaltsstoff/e nur noch in jeweils geringerer Menge und/oder gar nicht zugesetzt werden. Besonders bevorzugt ist, wenn der jeweilige Inhaltsstoff im letzten Schritt der nach seiner Herstellung erfolgenden Aufreinigung direkt in einer alle weiteren Inhaltsstoffe enthaltenden wässrigen Lösung gelöst wird, so dass die erfindungsgemäße Formulierung direkt erhalten wird.

Die Beispiele, ohne darauf beschränkt zu sein, erläutern die Erfindung.

Beispiel 1:

Wässrige Lösung enthaltend:

5 mg/ml Cetuximab[®]

10 mM Natriumphosphatpuffer pH 7,2

45 mM Natriumchlorid

0,01 Gew.-% Polyoxyethylen(20)-sorbitanmonooleat.

Die Herstellung erfolgte durch Mischung definierter Volumina von die jeweiligen Inhaltsstoffe in definierter Konzentration enthaltenden wässrigen Lösungen. Folgende Lösungen wurden verwendet:

Lösung A (Wirkstofflösung) enthaltend:

9,7 mg/ml Cetuximab[®]

10 mM Natriumphosphatpuffer pH 7,2 (bestehend aus 2,07 g/l
Dinatriumhydrogenphosphat-7-hydrat und 0,31 g/l
Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat)
145 mM Natriumchlorid.

5 (Die Lösung wurde erhalten, indem der Wirkstoff im letzten Schritt der nach
dessen Herstellung erfolgenden chromatographischen
Wirkstoffaufreinigung mit Lösung B von der Säule eluiert wurde.)

Lösung B (Puffer/Salz-Lösung):
10 entspricht Lösung A, enthält jedoch kein Wirkstoff.

Lösung C (Polyoxyethylensorbitan-Fettsäureester-Lösung):
entspricht Lösung B, enthält jedoch zusätzlich 1 Gew.-%
Polyoxyethylen(20)-sorbitanmonooleat.

15 Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Formulierung wurden 10 ml
Lösung A, 9,8 ml Lösung B und 0,2 ml Lösung C miteinander vereinigt.

20 Die zubereitete Lösung wurde vor der Abfüllung mit einem Sterilfilter
filtriert. Die Vials wurden mit einer Pipette mit je 2 ml Lösung befüllt.
Anschließend wurden die Vials mit Stopfen verschlossen und gebördelt.

Beispiel 2 (Vergleichsformulierung)
25 Wässrige Lösung enthaltend:
5 mg/ml Cetuximab®
10 mM Natriumphosphatpuffer pH 7,2
145 mM Natriumchlorid

30 Zur Herstellung der Vergleichsformulierung wurden jeweils 10 ml der in
Beispiel 1 beschriebenen Lösungen A und B miteinander vereinigt.

Beispiel 3

5 Wässrige Lösung enthaltend:

2 mg/ml Cetuximab[®]

0,1 Gew.-% Polyoxyethylen(20)-sorbitanmonolaurat

20 mM Dinatriumhydrogenphosphat

5 Gew.-% Glucose

10

Die Herstellung erfolgte durch Mischung definierter Volumina von die jeweiligen Inhaltsstoffe in definierter Konzentration enthaltenden wässrigen Lösungen. Folgende Lösungen wurden verwendet:

15

Lösung A:

Wässrige Lösung enthaltend:

4 mg/ml Cetuximab[®]

20 mM Dinatriumhydrogenphosphat

20

(Die Lösung wurde erhalten, indem der Wirkstoff im letzten Schritt der nach dessen Herstellung erfolgenden chromatographischen Wirkstoffaufreinigung mit Lösung B von der Säule eluiert wurde.)

25

Lösung B (Polyoxyethylensorbitan-Fettsäureester-Glucose-Lösung):

0,2 Gew.-% Polyoxyethylen(20)-sorbitanmonolaurat

10 Gew.-% Glucose

20 mM Dinatriumhydrogenphosphat

Zur Herstellung wurden 10 ml Lösung A und 10 ml Lösung B miteinander vereinigt.

30

Die zubereitete Lösung wurde vor der Abfüllung mit einem Sterilfilter
filtriert. Die Vials wurden mit einer Pipette mit je 2 ml Lösung befüllt.
Anschließend wurden die Vials mit Stopfen verschlossen und gebördelt.

5

Beispiel 4

Die Stabilität der erfindungsgemäßen Formulierung wurde in einem
Stresstest geprüft. Hierzu wurden Vials enthaltend die Lösung gemäß
Beispiel 1 sowie zu Vergleichszwecken Vials enthaltend Lösung gemäß
Beispiel 2 bei 40°C und 75% relativer Luftfeuchte eingelagert. Vor
Einlagerung sowie nach definierten Lagerzeiten wurden jeweils 3 Vials
visuell bei direkter Anstrahlung mit einer Kaltlichtquelle beurteilt und die
Absorption der Lösungen bei 350 und 550 nm bestimmt, die ein Maß für
die Trübung darstellt. Weiterhin wurden jeweils 3 Vials entnommen und
hinsichtlich des Gehaltes an Cetuximab® und Zersetzungsprodukten mittels
HPLC-Gelfiltration untersucht.

Bei der Gelfiltrations-HPLC wurde Phosphatpuffer pH 7,2 als Fließmittel
eingesetzt. Säule: Toso Haas TSKgel G 3000 SWXL (7,8 mm ID, 30 cm
Länge), Flußrate: 0,5 ml/min. Die Detektion erfolgte bei 280 nm.

Die Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchungen sind in Tabelle 1 dargestellt.

25

Tabelle 1

Prüfungs- lösung	Lage- rung [Wo- chen]	Cetuxi- -mab [%]	Neben- zonen [%]	Zerset- zungs- produkte [%]	Trübung bei $\lambda =$ 350 nm	Trübung bei $\lambda =$ 550 nm	visuel- le Beur- teilung
Beispiel 1	0	99,72	0,11	0,17	0,0128	0,0016	klar
Beispiel 1	4	98,60	0,84	0,56	0,0200	0,0022	klar
Beispiel 1	8	96,49	1,30	2,21	0,0280	0,0033	klar
Beispiel 2	0	99,69	0,15	0,16	0,0130	0,0021	klar
Beispiel 2	4	92,00	7,38	0,62	0,0232	0,0047	kleine Partikel

5

Die Ergebnisse zeigen deutlich, dass die erfindungsgemäße Formulierung gegenüber der Vergleichslösung eine deutlich erhöhte Stabilität aufweist.

Patentansprüche

1. Flüssige pharmazeutische Formulierung enthaltend Cetuximab[®], einen Phosphatpuffer pH 6 bis pH 8 sowie einen Polyoxyethylensorbitan-Fettsäureester
5
2. Flüssige pharmazeutische Formulierung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass diese einen pH-Wert von pH 6,5 bis pH 7,5 aufweist
10
3. Flüssige pharmazeutische Formulierung gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass diese einen pH-Wert von circa pH 7,2 aufweist
4. Flüssige pharmazeutische Formulierung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Phosphatpuffer in einer Konzentration von 2 mM bis 100 mM enthalten ist
15
5. Flüssige pharmazeutische Formulierung gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Phosphatpuffer in einer Konzentration von 5 mM bis 20 mM, vorzugsweise 10 mM, enthalten ist
20
6. Flüssige pharmazeutische Formulierung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass als Polyoxyethylensorbitan-Fettsäureester Polyoxyethylen(20)-sorbitanmonooleat oder Polyoxyethylen(20)-sorbitanmonolaurat enthalten ist
25
7. Flüssige pharmazeutische Formulierung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Polyoxyethylensorbitan-Fettsäureester in einer Konzentration von 0,005
30

% bis 0,1 %, insbesondere in einer Konzentration von cirka 0,01 %
enthalten ist

- 5 8. Flüssige pharmazeutische Formulierung gemäß einem oder mehreren
 der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass weiterhin ein
 Isotonisierungsmittel in einer zur Isotonisierung erforderlichen
 Konzentration enthalten ist
- 10 9. Flüssige pharmazeutische Formulierung gemäß Anspruch 8, dadurch
 gekennzeichnet, dass Natriumchlorid als Isotonisierungsmittel enthalten
 ist
- 15 10. Flüssige pharmazeutische Formulierung gemäß einem oder mehreren
 der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass diese cirka
 5mg/ml Cetuximab[®], cirka 10 mM Phosphatpuffer mit einem pH-Wert
 von cirka 7,2 , cirka 145 mM Natriumchlorid sowie cirka 0,01 %
 Polyoxyethylen(20)-sorbitanmonooleat enthält

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/06696

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K39/395 //C07K16/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

MEDLINE, EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	SHIN D M ET AL: "Epidermal growth factor receptor-targeted therapy with C225 and cisplatin in patients with head and neck cancer." CLINICAL CANCER RESEARCH: AN OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH. UNITED STATES MAY 2001, vol. 7, no. 5, May 2001 (2001-05), pages 1204-1213, XP002214328 ISSN: 1078-0432 abstract	1-10
Y	WO 96 40210 A (JONES STEVEN TARRAN ;SALDANHA JOSE WILLIAM (GB); MRC COLLABORATIVE) 19 December 1996 (1996-12-19) the whole document	1-10



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 September 2002

Date of mailing of the international search report

18/10/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Wagner, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int ☐ lional Application No
PCT/EP 02/06696

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 945 098 A (SARNO MARIA ERLINDA C ET AL) 31 August 1999 (1999-08-31) column 4	1-10
Y	----- ROTE LISTE SERVICE GMBH: "Rote Liste 2001" 2001, ECV. EDITIO CANTOR VERLAG FÜR MEDIZIN UND NATURWISSENSCHAFTEN GMBH, FRANKFURT XP002214329 column 111 -column 116 column 132 -column 138	1-10
Y	----- WO 97 04801 A (GENENTECH INC) 13 February 1997 (1997-02-13) page 23	1-10
A	----- "PHARMACEUTICAL RESEARCH, NEW YORK, NY, US" PHARMACEUTICAL RESEARCH, NEW YORK, NY, US, vol. 11, no. 10, SUPPL, 1 October 1994 (1994-10-01), page S73 XP002083453 ISSN: 0724-8741 abstract	1-10
A	----- KIBBE: "Handbook of Pharmaceutical excipients" 2000, AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION, WASHINGTON DC XP002214330 page 416 -page 419	1-10
A	----- CLELAND ET AL: "The development of stable protein formulations: A close look at protein aggregation, deamidation and oxidation" CRITICAL REVIEWS IN THERAPEUTIC DRUG CARRIER SYSTEMS, XX, XX, vol. 10, no. 4, 1993, pages 307-377, XP002083452 ISSN: 0743-4863 page 320 -page 321 -----	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

...formation on patent family members

Int ional Application No

PCT/EP 02/06696

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9640210	A	19-12-1996	AU 6267896 A	30-12-1996
			CA 2222231 A1	19-12-1996
			EP 0831880 A1	01-04-1998
			JP 11507535 T	06-07-1999
			WO 9640210 A1	19-12-1996
US 5945098	A	31-08-1999	NONE	
WO 9704801	A	13-02-1997	US 6267958 B1	31-07-2001
			AU 716785 B2	09-03-2000
			AU 6599296 A	26-02-1997
			AU 715338 B2	20-01-2000
			AU 6638196 A	26-02-1997
			BR 9609743 A	02-03-1999
			CA 2226575 A1	13-02-1997
			CA 2226624 A1	13-02-1997
			CN 1191490 A	26-08-1998
			EP 0845997 A1	10-06-1998
			EP 0841946 A1	20-05-1998
			IL 122733 A	13-09-2001
			JP 11510170 T	07-09-1999
			JP 11510172 T	07-09-1999
			NO 980335 A	26-03-1998
			NZ 313503 A	28-01-2000
			NZ 500539 A	30-11-2001
			WO 9704801 A1	13-02-1997
			WO 9704807 A1	13-02-1997
			US 2001014326 A1	16-08-2001

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In ionales Aktenzeichen
PCT/EP 02/06696

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K39/395 //C07K16/28

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

MEDLINE, EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	SHIN D M ET AL: "Epidermal growth factor receptor-targeted therapy with C225 and cisplatin in patients with head and neck cancer." CLINICAL CANCER RESEARCH: AN OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH. UNITED STATES MAY 2001, Bd. 7, Nr. 5, Mai 2001 (2001-05), Seiten 1204-1213, XP002214328 ISSN: 1078-0432 Zusammenfassung	1-10
Y	WO 96 40210 A (JONES STEVEN TARRAN ;SALDANHA JOSE WILLIAM (GB); MRC COLLABORATIVE) 19. Dezember 1996 (1996-12-19) das ganze Dokument --- -/--	1-10

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

26. September 2002

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

18/10/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Wagner, R

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In ☐ ionales Aktenzeichen

PCT/EP 02/06696

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 5 945 098 A (SARNO MARIA ERLINDA C ET AL) 31. August 1999 (1999-08-31) Spalte 4 ----	1-10
Y	ROTE LISTE SERVICE GMBH: "Rote Liste 2001" 2001, ECV. EDITIO CANTOR VERLAG FÜR MEDIZIN UND NATURWISSENSCHAFTEN GMBH, FRANKFURT XP002214329 Spalte 111 -Spalte 116 Spalte 132 -Spalte 138 ----	1-10
Y	WO 97 04801 A (GENENTECH INC) 13. Februar 1997 (1997-02-13) Seite 23 ----	1-10
A	"PHARMACEUTICAL RESEARCH, NEW YORK, NY, US" PHARMACEUTICAL RESEARCH, NEW YORK, NY, US, Bd. 11, Nr. 10, SUPPL, 1. Oktober 1994 (1994-10-01), Seite S73 XP002083453 ISSN: 0724-8741 Zusammenfassung ----	1-10
A	KIBBE: "Handbook of Pharmaceutical excipients" 2000, AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION, WASHINGTON DC XP002214330 Seite 416 -Seite 419 ----	1-10
A	CLELAND ET AL: "The development of stable protein formulations: A close look at protein aggregation, deamidation and oxidation" CRITICAL REVIEWS IN THERAPEUTIC DRUG CARRIER SYSTEMS, XX, XX, Bd. 10, Nr. 4, 1993, Seiten 307-377, XP002083452 ISSN: 0743-4863 Seite 320 -Seite 321 -----	1-10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/06696

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9640210	A	19-12-1996	AU 6267896 A 30-12-1996
		CA 2222231 A1 19-12-1996	
		EP 0831880 A1 01-04-1998	
		JP 11507535 T 06-07-1999	
		WO 9640210 A1 19-12-1996	
US 5945098	A	31-08-1999	KEINE
WO 9704801	A	13-02-1997	US 6267958 B1 31-07-2001
		AU 716785 B2 09-03-2000	
		AU 6599296 A 26-02-1997	
		AU 715338 B2 20-01-2000	
		AU 6638196 A 26-02-1997	
		BR 9609743 A 02-03-1999	
		CA 2226575 A1 13-02-1997	
		CA 2226624 A1 13-02-1997	
		CN 1191490 A 26-08-1998	
		EP 0845997 A1 10-06-1998	
		EP 0841946 A1 20-05-1998	
		IL 122733 A 13-09-2001	
		JP 11510170 T 07-09-1999	
		JP 11510172 T 07-09-1999	
		NO 980335 A 26-03-1998	
		NZ 313503 A 28-01-2000	
		NZ 500539 A 30-11-2001	
		WO 9704801 A1 13-02-1997	
		WO 9704807 A1 13-02-1997	
		US 2001014326 A1 16-08-2001	